

32/2013. (IV. 30.) EMMI rendelet

a finanszírozási eljárásrendekről szóló 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet módosításáról¹

hatályos: 2013.05.01 - 2013.05.02

A kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény 83. § (6) bekezdés *a*) pontjában kapott felhatalmazás alapján, az egyes miniszterek, valamint a Miniszterelnökséget vezető államtitkár feladat- és hatásköréről szóló 212/2010. (VII. 1.) Korm. rendelet 41. § *b*) pontjában meghatározott feladatkörömben eljárva a következőket rendelem el:

1. § A finanszírozási eljárásrendekről szóló 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 17. melléklete helyébe az 1. melléklet lép.

2. § Ez a rendelet 2013. május 1-jén lép hatályba.

1. melléklet a 32/2013. (IV. 30.) EMMI rendelethez

„17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez

A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának

és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Hepatitis C vírus által okozott idült májgyulladás B1820

Fogalmak:

- a) *Cirrhosis*: az irányelv szempontjából ide értendők mindazok a betegek, akiknél szövettani vizsgálattal előrehaladott (bridging) fibrosis vagy definitív cirrhosis alakult ki (tehát Metavir és Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6), FibroScan vizsgálattal a máj stiffness 12 kPa feletti, vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem-invazív vizsgáló módszer (pl. FibroTest, ELF teszt) cirrhosisra utal.
- b) *Prioritási Index*: a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- c) *PR kettős kezelés*: PegIFN+RBV kezelés.

- d) *PRP hármas kezelés*: PegIFN+RBV+PI (boceprevir vagy telaprevir) kezelés.
- e) *Bevezető (lead-in) kezelés*: a PRP hármas kombinációs kezelés bevezetéseként alkalmazott PR kettős kezelés.
- f) *STOP-szabály*: nem megfelelő vírusválasz miatti korai kezelés-befejezés.
- g) *Detekciós limit (DL)*: a HCV-RNS kimutathatóságának határértéke.
- h) *Nem detektálható HCV*: a HCV-RNS 50 IU/ml-nél nem nagyobb detekciós határú Real-Time PCR módszerrel nem mutatható ki.
- i) *Negatív PCR PRP*: a nem detektálható HCV-RNS jelent PCR negativitást.
- j) *Naiv-nak minősülő beteg*: a finanszírozási eljárásrend szempontjából naiv-nak minősülnek mindazok, akik soha nem részesültek kezelésben, akik nem-pegilált IFN±RBV kezelésben részesültek csak, és akik rövidebb, mint 12 hétig részesültek PegIFN±RBV kezelésben.
- k) *Korábban sikertelenül kezelt beteg*: a finanszírozási eljárásrend szempontjából mindazok, akik korábban legalább 12 hetes PegIFN+RBV kezelés során nem váltak PCR negatívvá vagy vírusáttörés, illetve relapszus volt tapasztalható.
- l) *Korábbi PR kettős kezelésre null-reagáló beteg*: a korábbi PR kezelés során a HCV-RNS szint csökkenése 12 hét elteltével nem érte el a 2 log₁₀ nagyságrendet (nem csökkent 1/100-ad részére).
- m) *Korábbi PR kettős kezelésre részlegesen reagáló beteg*: a korábbi PR kezelés során a HCV-RNS szint 12 hét elteltével legalább 2 log₁₀ mértékben csökkent, de a kezelés alatt mindvégig detektálható maradt.
- n) *Korábbi PR kettős kezelés alatt vírusáttörést mutató beteg*: a korábbi PR kezelés alatt nem detektálható HCV-RNS később a kezelés során ismét kimutathatóvá vált.
- o) *Korábbi PR kettős kezelés után relabáló beteg*: a korábbi PR kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutatható.
- p) *Kiterjesztett rapid vírusválasz PRP hármas kezelés során (eRVR)*: a kezelés megkezdését követően a HCV-RNS a 4. és a 12. héten sem detektálható.

- q) *Tartós vírusválasz (SVR):* a kezelés befejezését követően 24 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.

2. Kórkép leírása

A hepatitis C vírus (HCV) okozta májgyulladás a transzfúziós hepatitisek leggyakoribb oka volt. A világban kb. 170 millióra becsülik a hepatitis C vírussal fertőzöttek számát, mely jelentős pandémiát jelent, mivel ez az össznéesség kb. 3%-a, és ez ötször nagyobb arányt jelent, mint a HIV1 vírus elterjedtsége. A véradók szűrése (1992 óta) jelentősen csökkentette az infekció átvitelének gyakoriságát a korábbi 17%-ról a jelenlegi 0,001%-ra, de az új esetek megjelenése folyamatos, elsősorban az intravénásan alkalmazott kábítószeres elterjedtsége, valamint az egyéb parenterális átviteli lehetőségek miatt. A krónikus hepatitis C vírus fertőzés a leggyakoribb indikációja a májátültetéseknek. Magyarországon az első felmérések 1,3%-os incidenciát mutattak, a 2000–2004-es adatok 0,6–0,8%-os szeropozitivitást mutattak. A szeropozitív személyek 60–90%-ában kimutatható a HCV (PCR pozitívak). A hazai fertőzöttek több mint 95%-ánál 1. genotípus (főleg 1b) mutatható ki.

Bizonyos fokozottan veszélyeztetett populációkban az előfordulás magas: politranszfundáltaknál (hemofiliások között) 50–80%, hemodializáltaknál 30–40%, intravénás droghasználók esetében 30–90% a HCV szeropozitívak aránya. A krónikus májbetegségeknél, cirrhosisban és hepatocellularis carcinomában szenvedőknél a HCV antitest pozitívitás igen magas, 20–90%. A fertőzés forrása a viraemiás beteg vagy hordozó. Az intravénás kábítószeres használók közös tű- és fecskendő használata eredményezi az érintettek magas HCV-prevalenciáját. A fertőzés eredete a betegek 20–50%-ában nem deríthető ki. HCV pozitívitást jelezhet a cryoglobulinaemia is. A HCV pozitív személyek többsége a 45–65 éves korosztályban található.

2.1. Rizikócsoporthoz képeznek továbbá

- 2.1.1. az egészségügyi dolgozók,
- 2.1.2. a tetováltak, piercinget viselők,
- 2.1.3. egyes bőrbetegségeiben szenvedők (például porphyria cutanea tarda),
- 2.1.4. a fogvatartottak,
- 2.1.5. az 1993 előtt szervátültetésben részesültek,
- 2.1.6. a vérkészítményben részesülők,
- 2.1.7. a fertőzöttek szexuális partnerei és
- 2.1.8. a hemodializáltak.

A betegség nagymértékben hozzájárul a rokkantság és halálozás növekedéséhez. Az esetek többségét nem fedezik fel, és leginkább alkoholos vagy gyógyszeres-kémiai májkárosodásnak, illetve zsírmájnak vélik.

3. Diagnózis

A betegség diagnózisának felállításában az anamnézis felvétel és a fizikális vizsgálat mellett nagy szerepe van a laboratóriumi diagnosztikának. Az alapellátás feladata a májbetegség felismerése és a HCV ellenanyag-szint vizsgálata. Szűrővizsgálatra az anti-HCV harmadik generációs EIA, ELISA teszt javasolt. Utóbbi elvégzése májkárosodás észlelésekor vagy rizikó csoportokban szükséges. Minden személyt szűrni kell, akinél magas a HCV fertőzés rizikója. A betegek szakellátása hepatológiai centrumokban összpontosul.

3.1. A diagnózis pillérei

- 3.1.1. pozitív vírus-szerológia (anti-HCV ellenanyag),
- 3.1.2. a virális nukleinsav (HCV-RNS) detektálhatósága, valamint
- 3.1.3. a májkárosodás kimutatása kóros transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan vizsgálat) és/vagy ezen utóbbi két eljárás ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem-invazív vizsgálati módszer (pl. FibroTest, ELF teszt) alapján.

Ellenjavallatok hiányában kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani vagy nem-invazív módszerrel igazolható aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt.

3.2. A diagnosztikus tesztek

- 3.2.1. szerológiai és
- 3.2.2. molekuláris

vizsgálatok csoportjába sorolhatók.

Az utóbbi a vírus nukleinsav kimutatását jelenti. Meg kell határozni a vírus nukleinsav titerét és a genotípusát, ami a terápia megtervezésében alapvető fontosságú. A terápia célja a vírus teljes kiirtása a szervezetből. A terápia hatékonysága elsősorban a vírus genotípusától függ.

3.3. Gyógyszeres kezelés indokolt, amennyiben

- 3.3.1. a HCV-RNS kimutatható, és

- 3.3.2. a GPT emelkedett vagy a májbiopszia vírusos infekcióra jellemző gyulladást és necrosist mutat és/vagy a transiens elastographia (FibroScan) fibrosist mutat.

A 2. és 3. genotípusban a terápia eléri a 80–87%-os tartós virológiai választ, ami a vírus eradikációját jelenti. Az 1. genotípus esetében ez az eredmény a legújabb hármas kombinációs kezelésekkel eléri a 66–80%-ot. A hazai krónikus hepatitis C vírusfertőzésben szenvedők több, mint 95%-a az 1. genotípusba tartozik.

3.4. Klinikai kép

A krónikus C-hepatitis spontán remissziója és gyógyulása gyakorlatilag nem fordul elő. A betegek jelentős részénél a krónikus gyulladást (annak aktivitásától függetlenül) fibrosis kíséri. Ennek gyorsasága és mértéke nagy egyéni különbségeket mutat, de ez szabja meg a beteg sorsát. A cirrhosis kialakulása átlag 20–25 év alatt következik be, majd a cirrhosis kialakulása után a betegekben HCC jelentkezik évente 3–5%-os gyakorisággal.

A progressziót gyorsítja a rendszeres alkoholfogyasztás, a haemochromatosis, a társfertőzés egyéb hepatitisvírussal. Az alkoholos cirrhosis HCV fertőzésben az alkohol elhagyása után is progrediálhat. Kompenzált HCV-cirrhosis hirtelen fulmináns dekompenzációját okozhatja akut HAV fertőzés. HIV pozitív betegben az AIDS lefolyását a krónikus C-hepatitis enyhe formája is gyorsítja, valamint HIV fertőzés mellett a hepatitis progressziója is gyorsabb. A progresszió gyorsabb túlsúlyos betegekben (27 feletti testtömeg-index). Szervtranszplantált betegeknek az akut szakasz súlyosabb, majdnem mindig krónikussá válik, és a progresszió rapid. A prognózis összefüggése a HCV vírustiter nagyságával még nem kellően bizonyított.

4. Terápia

4.1. Alapvető megfontolások

- 4.1.1. A kezelések szakmai felügyeletét és jóváhagyását a szakmai szervezetek által delegált Interferon Terápiás Bizottság végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- 4.1.2. 2013. január 1-jétől kezelési engedély csak az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (HepReg) rendszerben elektronikusan benyújtott kérelmek alapján adható ki.
- 4.1.3. A kezelésre jogosultak között szakmai konszenzus alapján a kezelés sorrendjét elsősorban a májfibrosis előrehaladottsága határozza meg, de a sorrendet a betegség aktivitása, a kezelés sikerének várható esélye és további meghatározott speciális szempontok is befolyásolják.
- 4.1.4. A betegek gyógyszeres terápiájának megkezdése minden esetben független attól, hogy korábban részesült-e már kezelésben vagy sem, az Interferon

Terápiás Bizottság által meghatározott Prioritási Index alapján történik. Mindez a kettős, valamint a hármas kombinációs kezelések megkezdésére egyaránt vonatkozik.

- 4.1.5. Valamennyi naiv-nak minősülő, kezelésben korábban nem részesült beteg kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni, amennyiben nincs ellenjavallat.
- 4.1.6. A kezelés alatti víruskinetika protokoll szerinti követése, és a STOP-szabályok maradéktalan betartása kiemelt fontosságú!
- 4.1.7. A korábban PR kettős kezelésben részesült, de a STOP-szabály miatt a kezelésből kieső betegek várólistára kerülnek, és a hármas (PRP) kombinációs kezelésbe történő bevonásuk a Prioritási Index alapján kialakult várólista sorrend szerint történik, amelyre az Interferon Terápiás Bizottság ad engedélyt.
- 4.1.8. A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: bármely új gyógyszer bevezetését követően az első 4 hétben kéthetente, majd négyhetenként teljes vérkép, GPT/ALT, GOT/AST, se. bilirubin, 12 hetenként se. kreatinin, vércukor, TSH meghatározása.
- 4.1.9. Tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a HCV-RNS negatívvá vált betegeknél a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS vizsgálat szükséges.
- 4.1.10. Bármely STOP-szabály hatálya alá eső beteg számára csak a korábbinál igazoltan hatékonyabb gyógyszeres kezelés vagy természetes IFN rendelhető.
- 4.1.11. A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.

4.2. Prioritási Index definíciója, célja

A Prioritási Index a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, a kezelés sikerességének várható esélyét, és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-s betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték, amelynek célja, hogy orientálja a kezelőorvosokat a kezelésre szorulóknak ütemezését illetően, mind a kérvények benyújtásakor, mind pedig az engedélyezett kezelések megkezdésekor.

- 4.2.1. Objektív komponensei
 - 4.2.1.1. a májbetegség stádiuma,
 - 4.2.1.2. a májbetegség aktivitása,
 - 4.2.1.3. a májbetegség progressziójának üteme,

4.2.1.4. a terápia várható eredményességét befolyásoló prognosztikus faktorok.

4.2.2. Szubjektív komponensei:

4.2.2.1. a kezelőorvos megítélése szerinti prioritási pontok,

4.2.2.2. az Interferon Terápiás Bizottság által adható prioritási pontok.

4.2.3. Speciális szempontok:

4.2.3.1. májtranszplantált betegek,

4.2.3.2. hemophiliás/vérzékeny betegek kezelési prioritását reprezentáló pontok (ekkor csak eredménytelen/elérhetetlen nem-invazív vizsgáló módszer esetén adható),

4.2.3.3. az Interferon Terápiás Bizottság által indoklással megadható egyéb speciális esetekben megítélhető pontok.

A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt 2 havonta 1 ponttal növekszik.

4.2.4. Prioritási Index számítása

A Prioritási Index az alábbi pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok numerikus összege:

4.2.4.1. Stádium szövettan, FibroScan vagy más non-invazív teszt alapján (maximum 40 pont)

4.2.4.1.1. A májbiopsziát (szövettant) FibroScan helyettesítheti, vagy mindkettő ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem-invazív vizsgáló módszer (pl. FibroTest, ELF teszt) helyettesítheti

4.2.4.1.2. Metavir/Knodell/FibroScan/FibroTest/ELF teszt F0-F4 szerint 0-4x10 pont (maximum 40 pont)

4.2.4.1.2.1. Átmenetek: F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 esetén sorrendben 5-15-25-35 pont

4.2.4.1.2.2. Ishak fibrosis score értékelése: 1-2 = F1, 3 = F2, 4 = F3, 5-6 = F4

4.2.4.1.3. Ha egyik sincsen, akkor 10 pont

4.2.4.2. Aktivitás, progresszió üteme (maximum 8 pont)

4.2.4.2.1. Az alábbi három közül a nagyobbik (maximum 4 pont)

4.2.4.2.1.1. Vagy HAI:

4.2.4.2.1.1.1. 3-6 = 1 pont, 7-9 = 2 pont, 10-12 = 3 pont, 13-tól = 4 pont

- 4.2.4.2.1.2. Vagy progresszió FibroScan alapján (delta kPa a két utolsó mérés között)
- 4.2.4.2.1.2.1. 1-1,99 kPa = 1 pont, 2-2,99 kPa = 2 pont, 3 kPa-tól = 4 pont
- 4.2.4.2.1.3. Vagy progresszió szövettan alapján (delta F score = 1-4 pont)
 - 4.2.4.2.2. Utolsó GPT érték/50 = pontszám (maximum 4 pont)
 - 4.2.4.3. Gyógyhajlam, prediktorok (maximum 10 pont)
 - 4.2.4.3.1. Életkor 40 alatt: 1 pont
 - 4.2.4.3.2. HCV 1b genotípus: 1 pont
 - 4.2.4.3.3. HCV 2 genotípus: 8 pont
 - 4.2.4.3.4. HCV 3 genotípus: 6 pont
 - 4.2.4.3.5. Kiinduló vírustiter < 400.000 = 2 pont, 400.000-2.000.000 = 1 pont
 - 4.2.4.3.6. Még nem kezelt beteg: 3 pont
 - 4.2.4.3.7. Relapser: 4 pont
 - 4.2.4.3.8. Parciális responder: 1 pont
 - 4.2.4.3.9. Thrombocytaszám: 150 G/l felett = 2 pont, 100-150 G/l = 1 pont
 - 4.2.4.4. Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok (maximum 6 pont)
 - 4.2.4.4.1. Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges)
 - 4.2.4.4.2. Interferon Terápiás Bizottság pontja: maximum 4 pont (indoklás szükséges)
 - 4.2.4.5. Speciális pontok (maximum 50 pont)
 - 4.2.4.5.1. Hármaskézes kezelésre történő folytatólagos áttérés esetén a bevezetést követően maximum 6 hónapos időszakban adható plusz pontok:
 - 4.2.4.5.1.1. HCV-RNS csökkenés 1-2 log₁₀: 4 pont
 - 4.2.4.5.1.2. HCV-RNS csökkenés > 2 log₁₀: 10 pont
 - 4.2.4.5.2. Dokumentáltan 6 hónapnál nem régebben akvirált HCV fertőzés: 50 pont.
 - 4.2.4.5.3. Májtranszplantáción átesett beteg: 50 pont
 - 4.2.4.5.4. Májtranszplantációs listán lévő beteg: 20 pont
 - 4.2.4.5.5. Haemophíliás beteg, ha fibroscan nem érhető el: 20 pont

- 4.2.4.5.6. Haemodialysált beteg: 20 pont
- 4.2.4.5.7. In vitro fertilitási programban résztvevő beteg: 20 pont
- 4.2.4.5.8. HCV eradikálása után gyermeket vállalni szándékozó 30 év feletti gyermektelen nőbeteg: 20 pont (a kezelésre szoruló nyilatkozatát csatolni szükséges)
- 4.2.4.5.9. Súlyos extrahepatikus HCV manifestatio (pl. cryoglobulinaemias vasculitis): 20 pont
- 4.2.4.5.10. Egészségügyi dolgozó: 20 pont
- 4.2.4.5.11. HIV vagy HBV coinfectio: 20 pont
- 4.2.4.5.12. A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt 2 havonta 1 ponttal növekszik.

4.3. A betegség terápiájában használatos készítmények

4.3.1. Pegilált interferon + ribavirin kettős kezelés (PR)

4.3.1.1. Valamennyi HCV genotípus esetén a naiv-nak minősülő betegek kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni (proteáz-gátló nélkül), amennyiben nincs ellenjavallat.

4.3.1.2. Teljes kezdő dózis: Hetente $1 \times 180 \mu\text{g}$ PegIFN-alfa-2a vagy hetente $1 \times 1,5 \mu\text{g/ttkg}$ PegIFN-alfa-2b + napi 600-1400 mg ($\geq 13,0 \text{ mg/ttkg}$) RBV.

4.3.1.3. Ribavirinnel kombinált heti $1 \times 1,0 \mu\text{g/ttkg}$ kezdődózisú PegIFN-alfa-2b-vel végzett kezelés is hatékonynak bizonyult. Ilyen csökkentett kezdődózissal végezhető kezelés pl. kifejezett thrombopenia vagy leukopenia esetén (ld. speciális betegcsoportok).

4.3.1.4. A PegIFN és/vagy ribavirin mellékhatás miatti dóziscsökkentésre vonatkozó szabályokat a készítmények alkalmazási előiratai ismertetik. (Ribavirin esetében a mellékhatás miatti dóziscsökkentés 200 mg-os lépésekben javasolt.)

A két különböző PegIFN egymással történő helyettesíthetőségével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok, ezért nem ajánlott.

4.3.2. Pegilált interferon + ribavirin + proteáz-gátló (PI) hármas kezelés (PRP)

4.3.2.1. A proteáz-gátlók (PI) orálisan adható, a HCV G1 genotípus ellen direkt antivirális hatással rendelkező készítmények.

4.3.2.2. A PI készítmények kizárólag verifikált HCV G1 genotípussal fertőzött betegeknél, kizárólag PegIFN+RBV mellett, harmadik szerként alkalmazhatók a Prioritási Index alapján kialakult várólista sorrendnek megfelelően azon betegeknél, akiket

- 4.3.2.2.1. korábban pegilált interferonnal kezelték ribavirinnel kombinálva és
- 4.3.2.2.2. a kezelésre nem reagáltak (null-reagálók) vagy visszaesők és
- 4.3.2.2.3. kompenzált májbetegségben szenvednek (beleértve a cirrhosist is)
a finanszírozási folyamatábrában részletezettek szerint.
- 4.3.2.3. PegIFN és/vagy RBV és/vagy PI ellenjavallata és/vagy intolerancia kialakulása esetén PRP hármas kezelés nem végezhető.
- 4.3.2.4. RBV nélküli PegIFN terápia kombinálása PI kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.
- 4.3.2.5. PRP hármas kezeléskor a kétféle PegIFN készítmény (2a, illetve 2b) bármelyike alkalmazható, dózisuk és a ribavirin dózisa megfelel az előzőekben leírtaknak.
- 4.3.2.6. PRP hármas kezeléskor a kétféle PI készítmény (boceprevir, illetve telaprevir) bármelyike alkalmazható, de az alkalmazás módja, ideje, a rendelkezésre álló evidenciák és a mellékhatások különbözősége befolyásolhatja az egyes betegeknél a PI választást:
 - 4.3.2.6.1. boceprevir alapú hármas kezelés javasolható olyan betegeknél, akiknél nagy az esélye, hogy hatástalanság miatt a PRP hármas kezelést az első 12 héten belül be kell fejezni. Ilyen betegek lehetnek például a korábbi PR kezelés során null-reagáló cirrhotikus betegek.
 - 4.3.2.6.2. korábbi PR kettős kezelés után relabáló nem-cirrhotikus betegek számára – a rövidebb kezelés lehetősége miatt – költséghatékonysági szempontból a telaprevir látszik célszerűbbnek.
 - 4.3.2.6.3. mellékhatás esetén a PI-ok dózisének csökkentése nem javasolt; a PegIFN vagy a ribavirin dózisének csökkentése és/vagy a PI teljes elhagyása, vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.

4.3.3. Gyógyszer-rezisztencia

Gyógyszer rezisztenciáról akkor beszélhetünk, ha a PI kezelés alatt a PI-ra nem reagáló HCV törzsek felszaporodása 10% feletti mértékben van. PI kezelés során gyógyszer-rezisztencia kialakulását jelzi, ha két kvantitatív HCV-RNS meghatározás közötti időszakban a HCV-RNS szint 1-log₁₀ mértékben megnövekszik, vagy ha a korábban nem kimutatható HCV-RNS újból kimutathatóvá válik. A rezisztencia vizsgálatok csak kutatási jelleggel, nem az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által finanszírozott módon javasoltak. Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor minden esetben a kezelés megszakítása szükséges (STOP-szabály), keresztrezisztenciát mutató másik PI-val sem végezhető kezelés.

4.3.3.1. A proteáz-gátlók számos gyógyszerrel kölcsönhatásba lépnek (ld. alkalmazási előírat).

4.3.3.2. Sikertelen PRP hármas kezelés után ismételt kezelés nem javasolható, kivétel, ha a sikertelenség valószínűsíthető oka nem a vírusválasz elmaradása, hanem a készítmény gyógyszer-specifikus mellékhatása.

4.3.4. Boceprevir (200 mg kapszula) specifikus alkalmazási szempontok

4.3.4.1. Lead-in periódus

A boceprevir alapú hármas kezelés minden esetben 4 hetes bevezető (lead-in) PR kettős kezeléssel kezdődik. A kezelési hetek számolása minden esetben a lead-in periódus kezdetétől indul.

4.3.4.2. Adagolás

Adagolás 7–9 órás intervallumokban, naponta háromszor 800 mg (3×4 kapsz.) per os, étkezés közben, alkalmazási előírat szerint.

4.3.4.3. Mellékhatások

4.3.4.3.1. anaemia, mely miatt a klinikai vizsgálatokban kezelt betegek 43%-ánál erythropoetin adására került sor, és a betegek 3%-ánál vált szükségessé transzfúzió (ld. alkalmazási előírat).

Az erythropoetin az off-label alkalmazás szabályai szerint adható, de a ribavirin adagjának csökkentése inkább javasolható. Ez történhet egy lépésben is 600 mg-ra.

4.3.5. A boceprevir alapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok

4.3.5.1. A boceprevir alapú hármas kezelés során újramezéskor a lead-in kezelés kezdetétől számított 12. és 24. hét elteltével mennyiségi HCV-RNS vizsgálat szükséges.

4.3.5.2. STOP-szabályok: a boceprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha

4.3.5.2.1. STOP-szabály: a HCV-RNS szint 8 hét kezelés után nem csökken 3-log₁₀ mértékben, vagy

4.3.5.2.2. STOP-szabály: a HCV-RNS szint 12 hét kezelés után > 100 IU/ml, vagy

4.3.5.2.3. STOP-szabály: a HCV-RNS 24 hét kezelés után > 15 IU/ml.

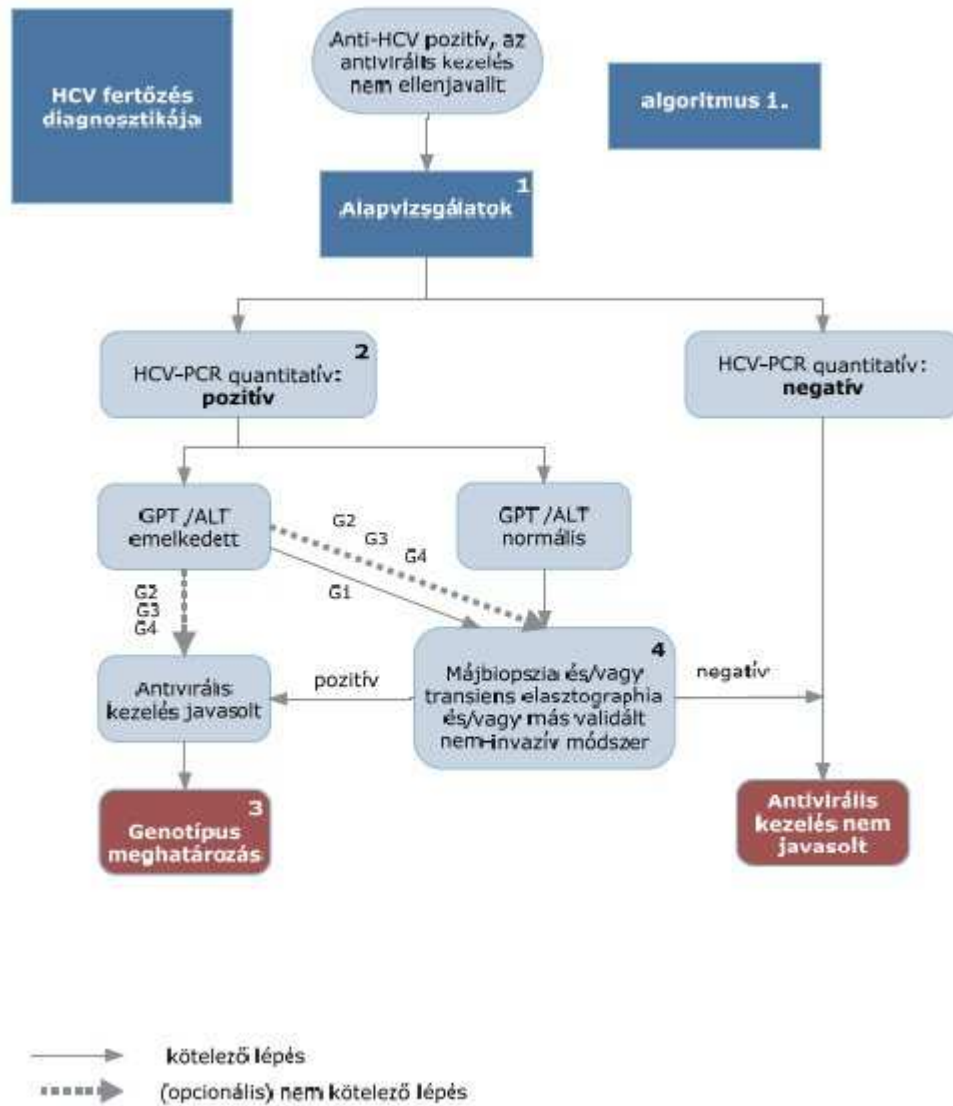
4.3.6. Telaprevir (375 mg filmtabletta) specifikus alkalmazási szempontok

4.3.6.1. Telaprevir kezeléskor a kezelés kezdetétől mindhárom készítményt együtt kell alkalmazni.

- 4.3.6.2. Lead-in periódus alkalmazása nem szükséges (de hátrányt sem jelent).
- 4.3.6.3. A kezelési hetek számolása minden esetben a telaprevir kezelés megkezdésétől indul.
- 4.3.6.4. Adagolás:

Adagolás 8 óránként 750 mg (3×2 tabl.) per os, zsírtartalmú étellel együtt (ld. alkalmazási előírat).
- 4.3.6.5. Mellékhatások
 - 4.3.6.5.1. bőrkiütés, amely miatt a betegek 4–5%-ánál válhat szükségessé a telaprevir elhagyása,
 - 4.3.6.5.2. anaemia, amely ugyanolyan módon kezelendő, mint boceprevir esetén.
- 4.3.7. A telaprevir alapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok
 - 4.3.7.1. A telaprevir alapú hármas kezelés során a kezelés megkezdése után 4, 12 és 24 héttel mennyiségi HCV-RNS vizsgálat szükséges.
 - 4.3.7.2. STOP-szabályok: a telaprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha
 - 4.3.7.2.1. STOP-szabály: a HCV-RNS szint 4 hét kezelés után ≥ 1000 IU/ml, vagy
 - 4.3.7.2.2. STOP-szabály: a HCV-RNS szint 12 hét kezelés után ≥ 1000 IU/ml, vagy
 - 4.3.7.2.3. STOP-szabály: a HCV-RNS 24 hét kezelés után is ≥ 15 IU/ml.
- 4.3.8. Standard interferon+ ribavirin kombináció
 - 4.3.8.1. Standard interferon (StdIFN) kezelés kifejezett thrombopenia vagy leukopenia hajlam esetén végezhető, de ilyenkor is mérlegelendő csökkentett dózissú PegIFN±RBV terápia végzése. A StdIFN dózisa: heti 3×3-6 ME, mely – ha nem ellenjavallt – a fenti dózissú RBV-nel kombinálandó.
 - 4.3.8.2. A PI kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.
- 4.3.9. Pegilált interferon (PegIFN) vagy standard interferon (stdIFN) monoterápia
 - 4.3.9.1. RBV ellenjavallata esetén a fenti dózissú PegIFN, vagy – ha az nem végezhető – StdIFN monoterápia végezhető.
 - 4.3.9.2. RBV nélküli IFN/PegIFN terápia kombinálása PI kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.
- 4.3.10. Természetes interferon

- 4.3.10.1. Az IFN/PegIFN±RBV±PI terápiából STOP-szabály miatt kiesett betegek liofilizált természetes human leukocita IFN-nal kezelhetők, az eredetileg tervezett időtartamig. Dózis: heti 3×3 ME. A kezelés a biokémiai remisszió fenntartása érdekében – engedélyezést követően – egy éven túl is folytatható, illetve biokémiai relapszus esetén ismételhető.
 - 4.3.10.2. Extrahepaticus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemiás vasculitis) esetén egy évig akkor is végezhető természetes IFN kezelés, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható. Indokolt esetben a kezelés egy év után meghosszabbítható.
 - 4.3.10.3. Igazoltan IFN alfa-2 ellenes neutralizáló antitestek miatt nem reagáló vagy relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN±RBV-nel teljes dózisu és időtartamú ismételt kezelés végezhető.
 - 4.3.10.4. A PI kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.
5. Az ellátás igénybevételeinek rendje
 - 5.1. A finanszírozás rendje, a hepatitis C betegség diagnosztikus algoritmusa



5.2. Az algoritmus részletezése

5.2.1. Általános kivizsgálás

5.2.1.1. Anamnézis

5.2.1.2. Fizikális vizsgálat

5.2.1.3. Laboratóriumi diagnosztika (vérkép, májfunkciók, glükóz, lipidek, vesefunkciók, TSH és HCV ellenanyag)

5.2.1.4. Műszeres vizsgálatok: hasi ultrahang

5.2.1.5. Differenciál diagnosztika (HIV, HAV, HBV, HDV, ANA, TSH stb.)

5.2.1.6. Igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennálló HCV fertőzöttség esetén az aktív hepatitis fennállását a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték is támogatja, de normál GPT/ALT érték sem zárja azt ki, és

az antivirális kezelés nem ellenjavallt, ha a hepatitis fennállása szövettanilag vagy más módon igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis).

5.2.1.7. A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: bármely új gyógyszer bevezetését követően az első 4 hétben kéthetente, majd 4–8 hetenként teljes vérkép, GPT/ALT, GOT/AST, se. bilirubin, 12 hetenként se. kreatinin, vércukor, TSH meghatározása.

5.2.1.8. A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.

5.2.2. HCV-RNS vizsgálata molekuláris diagnosztikus módszerrel (HCV PCR)

HCV-RNS (real time RT-PCR) meghatározás az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló miniszteri rendeletben meghatározott, akkreditált víruslaborban, CE jelzésű teszttel. A beteg molekuláris diagnosztikai vizsgálatait – az értékelhetőség és a követés miatt – a kezelés egész időtartama alatt lehetőség szerint azonos módszerrel és azonos laboratóriumban szükséges végezni.

5.2.2.1. HCV-RNS vizsgálat indokolt, amennyiben a beteg kezelése várhatóan szükséges és lehetséges:

5.2.2.1.1. akiknél pozitív az anti-HCV teszt, azon személyeknél a kezelés előtt célszerű szenzitív kvantitatív tesztet végezni, azzal, hogy G1 és G4 genotípus esetén a kezelés megkezdése előtt ez mindenképp kötelező;

5.2.2.1.2. akiknél bizonytalan vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV eredmény);

5.2.2.1.3. kvantitatív vírus nukleinsav vizsgálat végzendő, akiknél negatív az anti-HCV teszt, de akut HCV fertőzés gyanúja áll fenn vagy immunszupprimáltak.

5.2.2.2. Olyan anti-HCV pozitív betegnél, akinél antivirális kezelés biztosan nem végezhető (például kontraindikált vagy a kezelést a beteg nem vállalja), HCV-RNS vizsgálat végzése indokolatlan.

5.2.3. Vírus genotípus meghatározás

A HCV genotípus meghatározása szükséges minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert, és vélhetően PRP hármas kezelésre alkalmas lehet. Amennyiben genotípus vizsgálat nem történt vagy a genotípus nem határozható meg, csak PR kettős kezelés végezhető.

5.2.4. Májbiopszia, tranziens elastographia, egyéb validált nem invazív vizsgálómódszer

Májbiopszia végezhető, ha a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának és a fibrosis stádiumának meghatározását

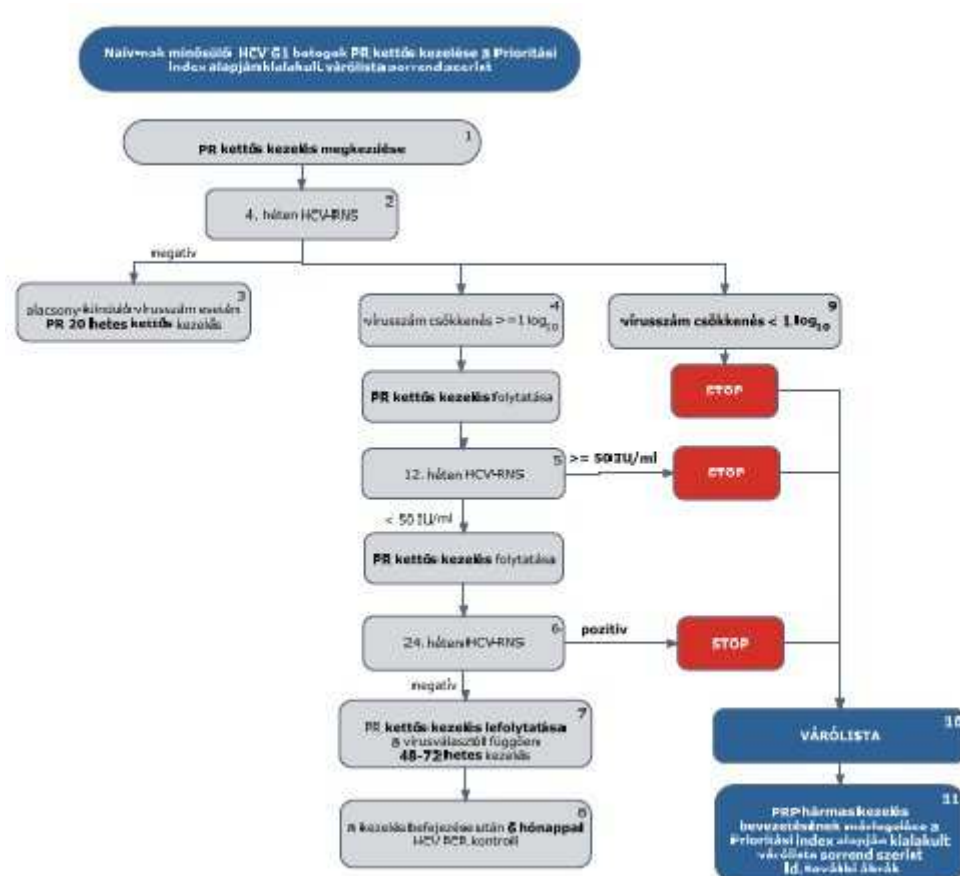
prognosztikus célból vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez. A májbiopsziát kiválthatja FibroScan vizsgálat. HCV G2, G3 és G4 genotípusok esetén mellőzhető a májbiopszia és a FibroScan vizsgálat.

Az előbbi módszerek ellenjavallata/elérhetetlensége/kivitelezhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgáló módszer (pl. FibroTest, ELF teszt) végezhető.

5.3. A finanszírozás rendje, a krónikus hepatitis C betegség kezelési algoritmus

A kezelési algoritmus eltér aszerint, hogy a beteget első ízben kezelik vagy korábban már részesült kezelésben. A terápia eltér a vírus genotípusa szerint is.

5.3.1. Finanszírozási algoritmus a naiv-nak minősülő HCV G1 betegek kezelése esetén

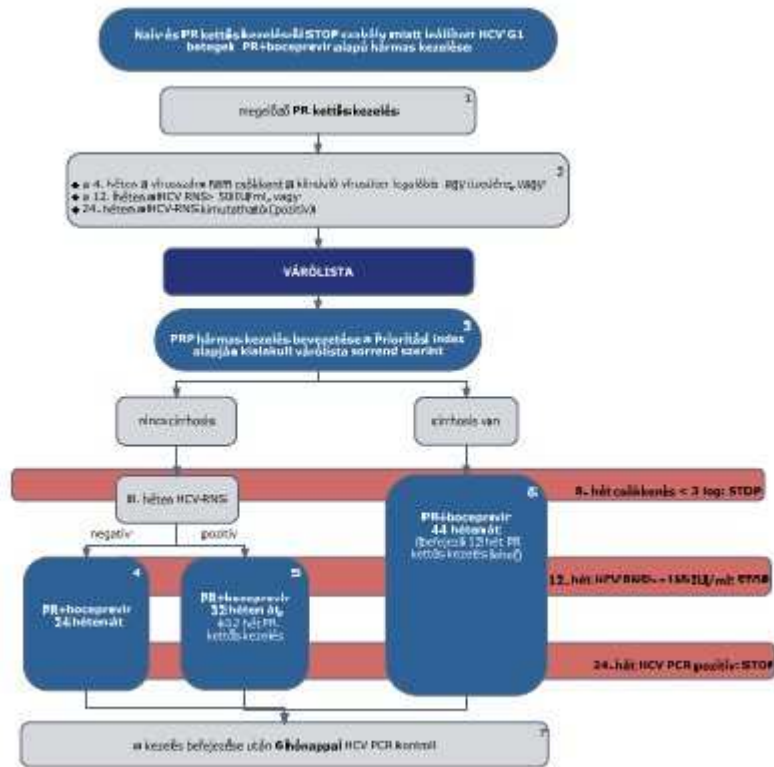


5.3.2. Az algoritmus részletezése

5.3.2.1. A betegek első alkalommal történő kezelését – amennyiben az Interferon Terápiás Bizottság által meghatározott Prioritási index alapján kezelésbe vonhatók – PegIFN+ribavirin kettős kombinációval kell megkezdeni.

5.3.2.2. A kezelés 4. hetét követően HCV-RNS vizsgálatot kell végezni.

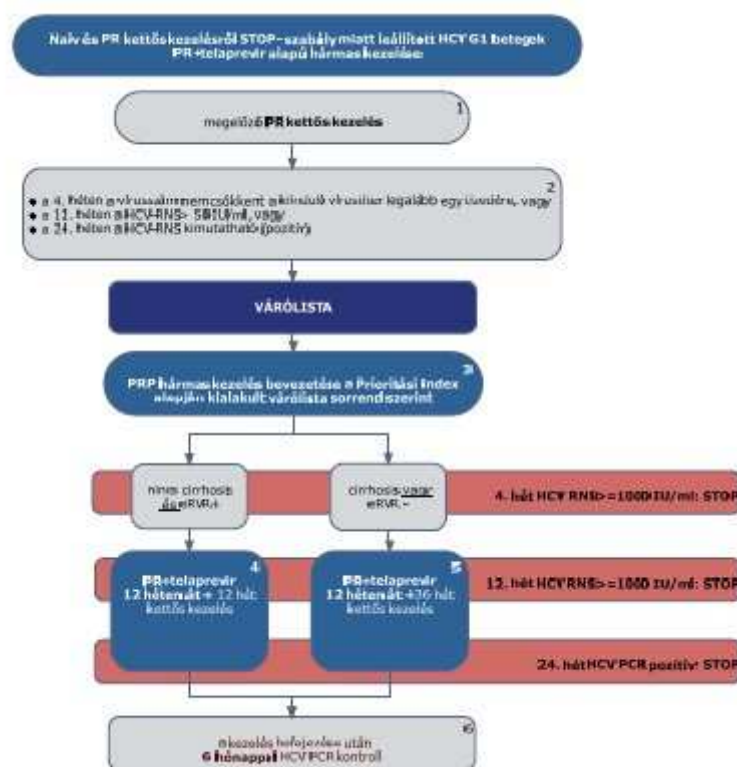
- 5.3.2.3. Amennyiben a 4. héten a HCV-RNS nem mutatható ki (negatív), a kettős kezelést kell tovább folytatni. Alacsony kiinduló vírus títerszám esetén (< 400.000 IU/ml) 20 hetes PR kettős kezelés elegendő.
 - 5.3.2.4. Amennyiben a 4. héten végzett HCV PCR alapján a kiinduló vírusszám legalább egy tizedére ($1 \log_{10}$) csökken, a PR kettős kezelést kell tovább folytatni.
 - 5.3.2.5. A kezelés 12. hetét követően HCV-RNS vizsgálatot kell végezni. Amennyiben ekkor a HCV-RNS ≥ 50 IU/ml, a PR kettős kezelést le kell állítani STOP-szabály alapján. Amennyiben a kezelés 12. hetében HCV-RNS < 50 IU/ml, a PR kettős kezelést kell tovább folytatni.
 - 5.3.2.6. Amennyiben a 24. héten a HCV-RNS még kimutatható (pozitív), a PR kettős kezelést le kell állítani a STOP-szabály alapján.
 - 5.3.2.7. Amennyiben a 24. héten a HCV-RNS már nem mutatható ki (negatív), a PR kettős kezelést kell befejezni (48–72 hetes kezelés) a kiinduló vírustiterszámtól függően.
 - 5.3.2.8. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.
 - 5.3.2.9. Amennyiben a 4. héten a vírusszám nem csökken a kiinduló vírusszám szintjének legalább tizedére ($1 \log_{10}$), a PR kettős kezelést le kell állítani a STOP-szabály alapján.
 - 5.3.2.10. A korábban kettős kezelésben részesült, de a STOP-szabályok miatt leállított terápiájú betegek várólistára kerülnek.
 - 5.3.2.11. Ezeknél a betegeknél PRP hármas kezelés bevezetésének mérlegelése szakmailag indokolt, ők az ismételten meghatározott Prioritási Index alapján a várólista sorrend szerint részesülhetnek hármas kezelésben.
- 5.3.3. Finanszírozási algoritmus naiv és PR kettős kezeléssel STOP-szabály miatt leállított HCV G1 betegek PR és boceprevir alapú hármas kezelése esetén



5.3.4. Az algoritmus részletezése

- 5.3.4.1. A betegek első alkalommal történő kezelését – amennyiben az Interferon Terápiás Bizottság által meghatározott Prioritási Index szerint kezelésbe vonhatók – PegIFN+ribavirin kettős kombinációval kell megkezdeni.
- 5.3.4.2. A PR kettős kezelést a STOP-szabály alapján le kell állítani, amennyiben a 4. héten végzett PCR szerint a vírusszám nem csökkent a kiindulási érték legalább egy tizedére, vagy a 12. héten végzett HCV-RNS > 50 IU/ml, vagy a 24. héten végzett PCR szerint a vírus még kimutatható (pozitív) (ld. 5.3.1. ábra).
- 5.3.4.3. Ezek a betegek várólistára kerülnek, majd az ismételten meghatározott Prioritási Index alapján a várólista sorrend szerint részesülhetnek PRP hármas kezelésben.
- 5.3.4.4. Amennyiben a betegnél a szakmai definíció (ld. fogalmak) szerint nem áll fenn cirrhosis, és a HCV-RNS a lead-in periódus megkezdése után a 8. héten nem mutatható ki (negatív), úgy a 4 hetes PR lead-in kezelés után további 24 hétig folytatandó a boceprevir alapú hármas kezelés. A kezelés teljes időtartama 28 hét.
- 5.3.4.5. Amennyiben a HCV-RNS a lead-in periódus megkezdése után a 8. héten kimutatható (pozitív), úgy a 4 hetes PR lead-in kezelés után további 32 héten át folytatandó a boceprevir alapú hármas kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A kezelés teljes időtartama 48 hét.

- 5.3.4.6. Minden cirrhotikus betegnél a 4 hetes lead-in kettős kezelés után további 44 héten át kell folytatni a PRP hármas kezelést. A kezelés teljes időtartama 48 hét. Amennyiben a beteg nem tolerálja a hármas kezelést, az utolsó 12 héten PR kettős kezelést kaphat.
- 5.3.4.7. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.
- 5.3.4.8. A boceprevir alapú hármas kezelést le kell állítani (STOP-szabályok), amennyiben:
- 5.3.4.8.1. a 8. héten a vírusszám csökkenése $< 3 \log_{10}$,
- 5.3.4.8.2. a 12. héten a HCV-RNS ≥ 100 IU/ml,
- 5.3.4.8.3. a 24. héten a HCV PCR pozitív.
- 5.3.5. Finanszírozási algoritmus naiv és PR kettős kezeléstről STOP-szabály miatt leállított HCV G1 betegek PR és telaprevir alapú hármas kezelése esetén

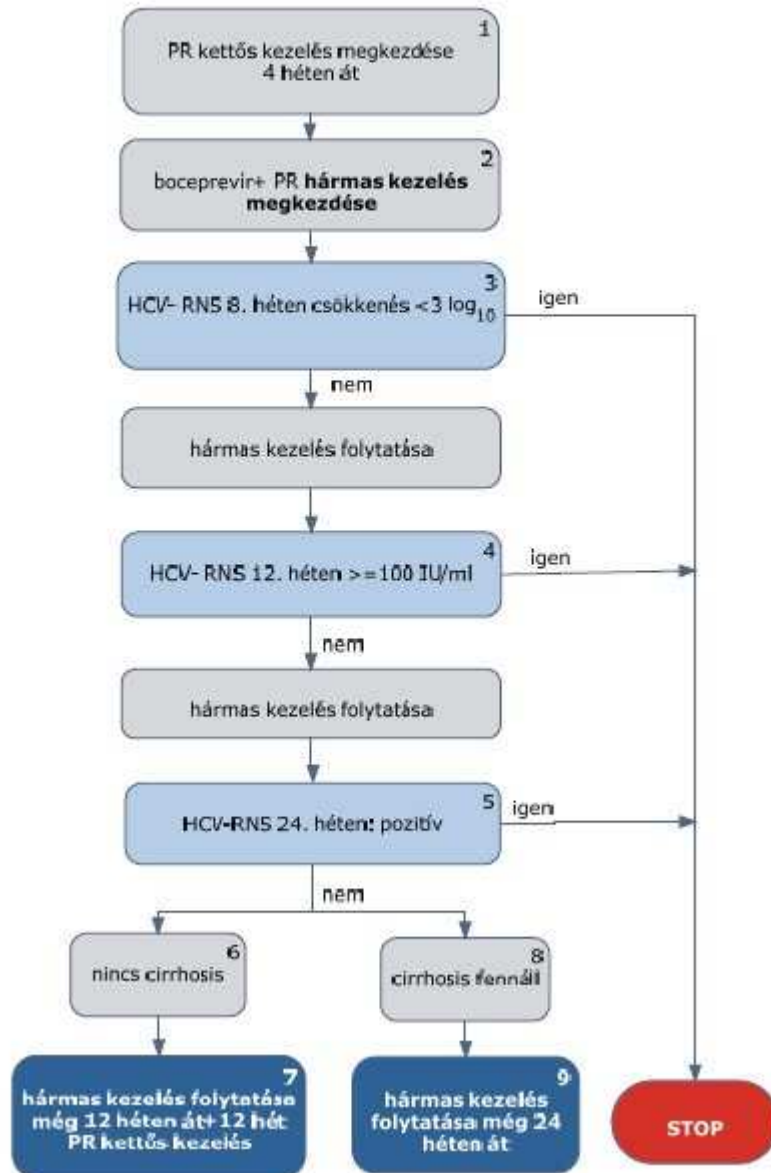


- 5.3.6. Az algoritmus részletezése
- 5.3.6.1. A betegek első alkalommal történő kezelését – amennyiben az Interferon Terápiás Bizottság által meghatározott Prioritási Index szerint kezelésbe vonhatók – PegIFN+ribavirin kettős kombinációval kell megkezdeni.

- 5.3.6.2. A PR kettős kezelést a STOP-szabály alapján le kell állítani, amennyiben a 4. héten végzett PCR szerint a vírusszám nem csökkent a kiindulási érték legalább egy tizedére, vagy a 12. héten végzett HCV-RNS > 50 IU/ml, vagy a 24. héten végzett PCR szerint a vírus még kimutatható (pozitív) (ld. 5.3.1. ábra).
- 5.3.6.3. Ezek a betegek várólistára kerülnek, majd az ismételt meghatározott Prioritási index alapján a várólista sorrend szerint részesülhetnek PRP hármas kezelésben.
- 5.3.6.4. A szakmai definíció szerint (ld. fogalmak) nem cirrhotikus betegek, akiknél a kiterjesztett vírusválasz (eRVR) pozitív, 12 hetes PR+ telaprevir kezelést követően még további 12 héten át PR kettős kezelésben részesülnek.
- 5.3.6.5. Minden cirrhotikus betegnél vagy akiknél az eRVR negatív, a 12 hetes PRP hármas kezelést 36 hétig tartó kettős kezelés zárja le.
- 5.3.6.6. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.
- 5.3.6.7. A telaprevir alapú hármas kezelést le kell állítani (STOP-szabályok), amennyiben:
 - 5.3.6.7.1. a 4. héten: HCV-RNS \geq 1000 IU/ml,
 - 5.3.6.7.2. a 12. héten: HCV-RNS \geq 1000 IU/ml,
 - 5.3.6.7.3. a 24. héten: HCV PCR pozitív.
- 5.3.7. Finanszírozási algoritmus ismételt kezelés esetén
 - 5.3.7.1. Korábban PR kombinációval sikertelenül kezelt betegek PRP (PegIFN+RBV+PI) hármas kezelése.
 - 5.3.7.1.1. A finanszírozási eljárásrend szempontjából „korábban sikertelenül kezelt” betegnek tekinthetők mindazok, akik korábban PegIFN+RBV kezelés során nem váltak PCR negatívvá vagy vírusáttörés, illetve relapszus volt tapasztalható.
 - 5.3.7.1.2. A korábban PR kettős kezelésben részesült, de a STOP-szabály miatt a kezelésből kieső betegek várólistára kerülnek, és a hármas (PRP) kombinációs kezelésbe történő bevonásuk a szakmai konszenzuson alapuló Prioritási index alapján az Interferon Terápiás Bizottság engedélye szerint történik.
 - 5.3.7.2. PRP hármas kezeléskor a kétféle proteáz inhibitor (PI) készítmény (boceprevir, illetve telaprevir) bármelyike alkalmazható, de az alkalmazás módja, ideje, a rendelkezésre álló evidenciák és a mellékhatások különbözőségei befolyásolhatják az egyes betegeknél a PI választást.

- 5.3.7.2.1. Költséghatékonysági szempontból a boceprevir alapú hármas kezelés javasolt olyan betegeknél, akiknél nagy az esélye annak, hogy hatástalanság miatt a PRP hármas kezelést az első 12 héten belül be kell fejezni. Ilyen betegek lehetnek például a korábbi kezelés során null-reagáló cirrhotikus betegek.
- 5.3.7.2.2. A korábban PR kettős kezelés után relabáló nem cirrhotikus betegek számára – a rövidebb kezelés lehetősége miatt, költséghatékonysági szempontból – a telaprevir látszik célszerűbbnek.
- 5.3.8. Korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PR+ boceprevir alapú hármas kezelése

Korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PR+ boceprevir alapú hármas kezelésének megkezdése a Prioritási index alapján kialakult várólista sorrend szerint



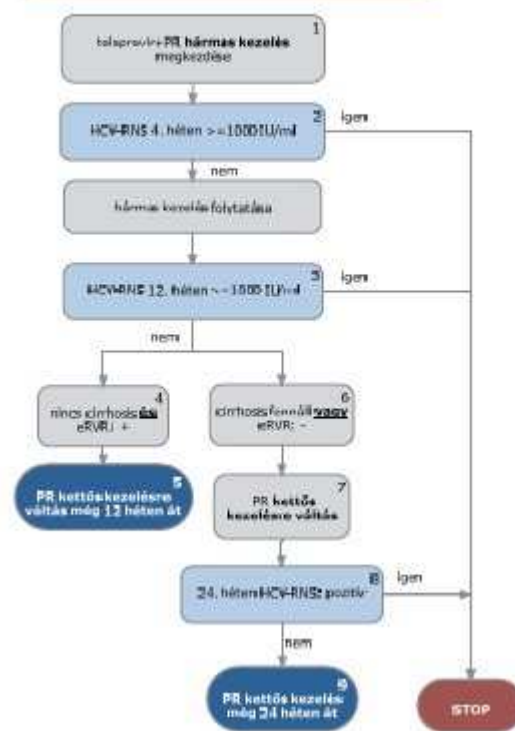
5.3.9. Az algoritmus részletezése

A korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PR+ boceprevir alapú hármas kezelésének megkezdése az ismételten meghatározott Prioritási index alapján kialakult várólista sorrend szerint történik.

- 5.3.9.1. A kezelés 4 hetes PR kettős kezeléssel indul (pegilált interferon/ribavirin kombináció), függetlenül attól, hogy a betegnél cirrhosis fennáll vagy nem. A kezelés kizárólag verifikált G1 genotípus esetén kezdhető meg.

- 5.3.9.2. A 4 hetes PR lead-in kettős kezelést követően egészül ki a terápia boceprevirrel.
- 5.3.9.3. A kezelés 8. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS szint 8 hét kezelés után nem csökken legalább 3 log₁₀ mértékben, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó. Amennyiben 3 log₁₀ vagy annál nagyobb mértékű vírusszám csökkenés mérhető, a hármas kezelés tovább folytatható.
- 5.3.9.4. A kezelés 12. hetében ismételt HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS szint 12 hét kezelés után > 100 IU/ml, a STOP-szabály alapján a kezelést meg kell szakítani. Amennyiben a vírusszám ez alatt van, a hármas kezelés tovább folytatható.
- 5.3.9.5. A kezelés 24. hetében ismét HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS 24 hét kezelés után is detektálható (pozitív), a STOP-szabály alapján a kezelést meg kell szakítani.
- 5.3.9.6. Amennyiben a beteg a szakmai definíció szerint (ld. fogalmak) nem cirrhotikus, a hármas kezelés tovább folytatható még 12 hétig, amelyet további 12 hét PR kettős kezelés zár le. A kezelés teljes időtartama 48 hét.
- 5.3.9.7. Amennyiben a betegnél fennáll a cirrhosis, a hármas kezelés tovább folytatható még 24 hétig. A kezelés teljes időtartama ezen betegek esetében is összesen 48 hét.
- 5.3.10. Korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PR+ telaprevir alapú hármas kezelése a korábban kapott kettős kezelést követően visszaeső (relabáló) betegeknél

A korábban kapott kettős kezelést követően visszaeső (relapszó) betegek PR+ telaprevir alapú hármaskészletének megkezdése a Prioritási Index alapján kialakult várólista sorrend szerint

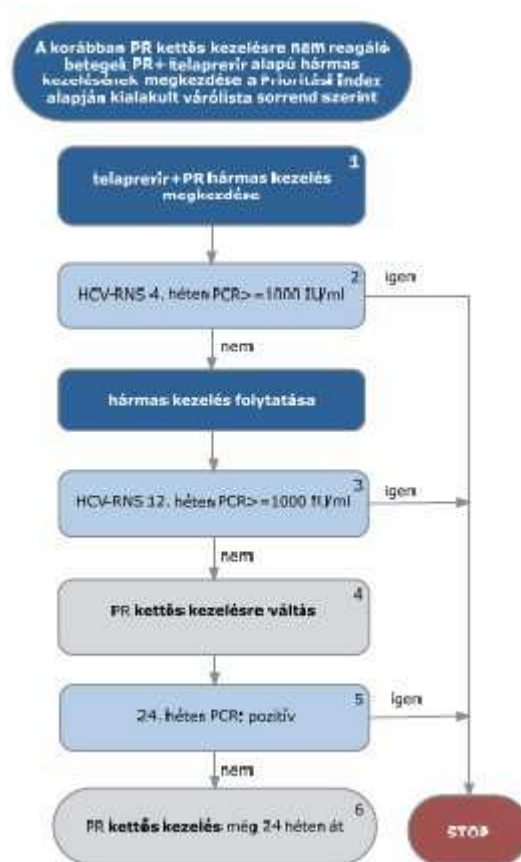


5.3.11. Az algoritmus részletezése

A korábban sikertelenül kezelt, a kettős kezelést követően visszaeső HCV G1 betegek PR+ telaprevir alapú hármaskészletének megkezdése az ismételten meghatározott Prioritási index alapján kialakult várólista sorrend szerint történik.

- 5.3.11.1. A kezelés PR+ telaprevir hármaskészlettel kezdhető, lead-in periódus nem szükséges. A kezelés jelen esetben is kizárólag verifikált G1 genotípus esetén kezdhető meg.
- 5.3.11.2. A kezelés 4. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS szint 4 hét kezelés után ≥ 1000 IU/ml, a STOP-szabály alapján a kezelést meg kell szakítani. Amennyiben a vírusszám ez alatt van, a hármaskészlet tovább folytatható.
- 5.3.11.3. A kezelés 12. hetében ismét HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS 12 hét kezelés után ≥ 1000 IU/ml, a STOP-szabály alapján a kezelést meg kell szakítani.
- 5.3.11.4. A nem cirrhotikus betegeknél és azoknál eRVR tapasztalható (kiterjesztett rapid vírusválasz: pozitív) további 12 héten át PR kettős kezelés folytatható. A kezelés teljes időtartama 24 hét.

- 5.3.11.5. Amennyiben a betegnél cirrhosis fennáll (ld. alapfogalmak) vagy eRVR nem tapasztalható (kiterjesztett rapid vírusválasz: negatív), további 12 héten át PR kettős kezelés folytatható.
- 5.3.11.6. Ezen betegeknél a kezelés 24. hetében ismét HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS 24 hét kezelés után is detektálható (pozitív), a STOP-szabály alapján a kezelést meg kell szakítani.
- 5.3.11.7. Amennyiben ekkor vírus nem detektálható, a kettős kezelés tovább folytatható még 24 hétig. A kezelés teljes időtartama 48 hét.
- 5.3.12. Korábban kapott kettős kezelésre nem reagáló betegek (parciális, null-responder betegek) kezelése

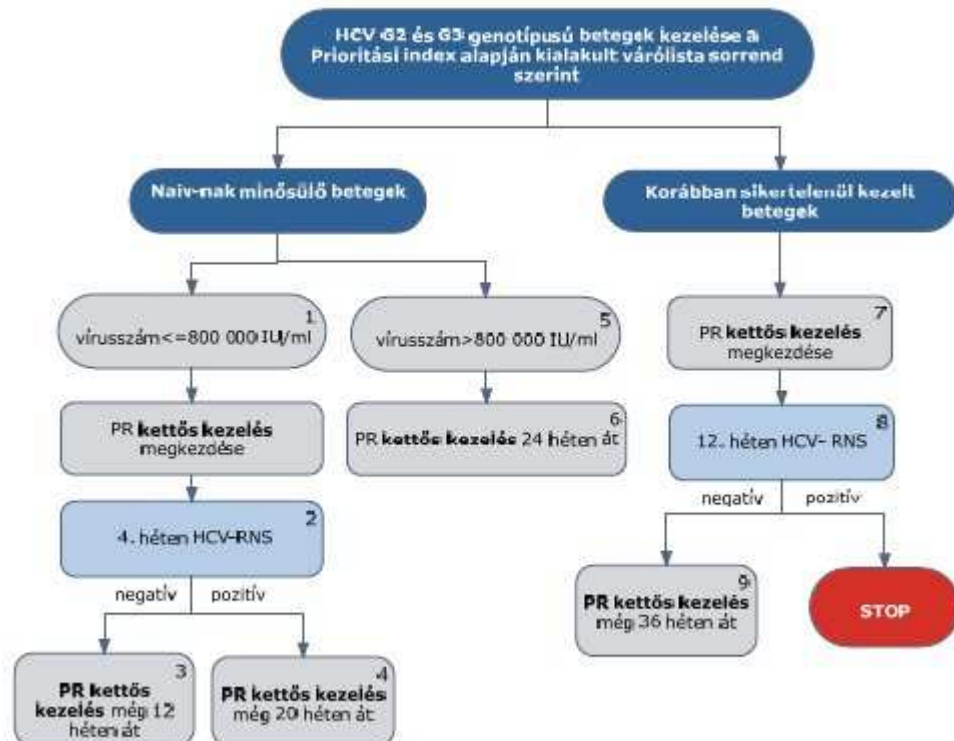


5.3.13. Az algoritmus részletezése

A korábban kapott kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek PR+ telaprevir alapú hármas kezelésének megkezdése az ismételt meghatározott Prioritási index alapján kialakult várólista sorrendjében történik.

- 5.3.13.1. A kezelés PR+ telaprevir hármas kombinációval kezdhető, lead-in periódus nem szükséges. A kezelés jelen esetben is kizárólag verifikált G1 genotípus esetén kezdhető meg.

- 5.3.13.2. A kezelés 4. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS szint 4 hét kezelés után ≥ 1000 IU/ml, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó. Amennyiben a vírusszám ez alatt van, a hármas kezelés tovább folytatható.
- 5.3.13.3. A kezelés 12. hetében ismét HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV-RNS 12 hét kezelés után ≥ 1000 IU/ml, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó.
- 5.3.13.4. Amennyiben a HCV-RNS 12 hét kezelés után 1000 IU/ml alatt marad, PR kettős kezelés folytatható tovább.
- 5.3.13.5. A kezelés 24. hetében ismét HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV PCR 24 hét kezelés után kimutatható (pozitív), a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó.
- 5.3.13.6. Amennyiben a HCV-RNS 24 hét kezelés után negatívvá válik, PR kettős kezelés folytatható tovább még 24 héten át (összesen 36 hét PR kettős kezelés). A kezelés teljes időtartama 48 hét.
- 5.3.14. A HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú betegek PR kettős kezelése, a korábban kettős kezelésben még nem részesültek (naiv-nak minősülő), valamint a korábban sikertelenül kezelt betegek egyaránt

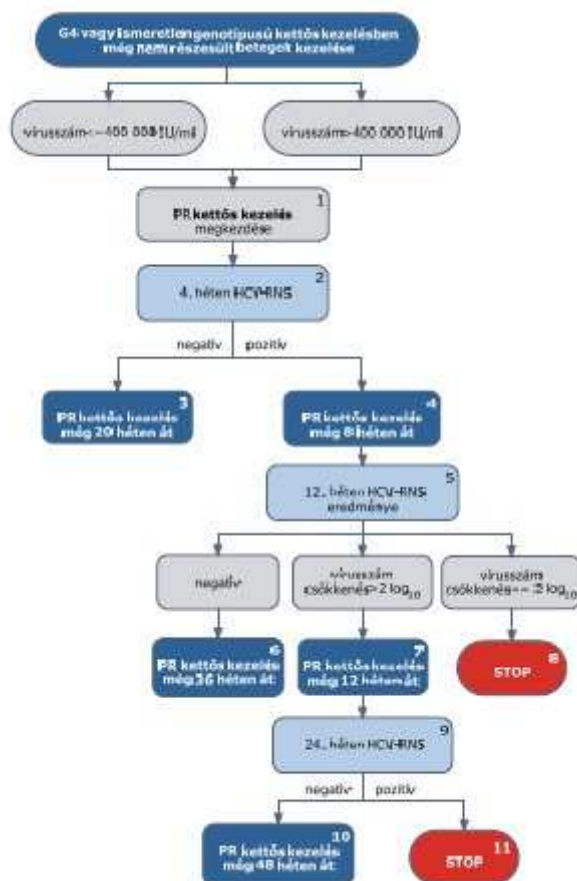


- 5.3.15. Az algoritmus részletezése

A HCV G2 és G3 genotípusú betegek kezelése PR kettős kezeléssel történik, függetlenül attól, hogy korábban részesültek-e már terápiában vagy nem. A kettős kezelés megkezdése esetükben is a Prioritási index alapján kialakult várólista sorrend szerint történik.

A betegek kezelési stratégiája eltér a kiindulásnál regisztrált vírusszámtól függően. A korábban kettős kezelésben még nem részesült betegek esetében alacsony vírusszám (< 800.000 IU/ml) mellett PR kettős kezelés kezdhető. A kezelés 4. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges.

- 5.3.15.1. Amennyiben a HCV PCR 4 hét kezelés után vírust nem mutat ki (negatív), a kettős kezelés tovább folytatható még 12 héten át (terápia hossza összesen 16 hét).
- 5.3.15.2. Amennyiben a HCV PCR 4 hét kezelés után pozitív, a kettős kezelés tovább folytatható még 20 héten át (a terápia hossza összesen 24 hét).
- 5.3.15.3. A magas vírusszám (> 800.000 IU/ml) esetén, korábban kettős kezelésben még nem részesült betegek a PR kettős kezelést 24 héten át kaphatják.
- 5.3.15.4. A korábban sikertelenül kezelt betegek esetében a kiinduló vírustiter nem befolyásolja a kettős kezelést, a 4. héten nem szükséges PCR vizsgálatot végezni.
- 5.3.15.5. HCV-RNS szint meghatározás szükséges a 12. héten. Amennyiben a HCV PCR 12 hét kezelés után vírust nem mutat ki (negatív), a kettős kezelés tovább folytatható még 36 héten át (a terápia hossza összesen 48 hét).
- 5.3.15.6. Amennyiben a HCV PCR 12 hét kezelés után pozitív, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó.
- 5.3.16. A HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú, kettős kezelésben még nem részesült betegek kezelése

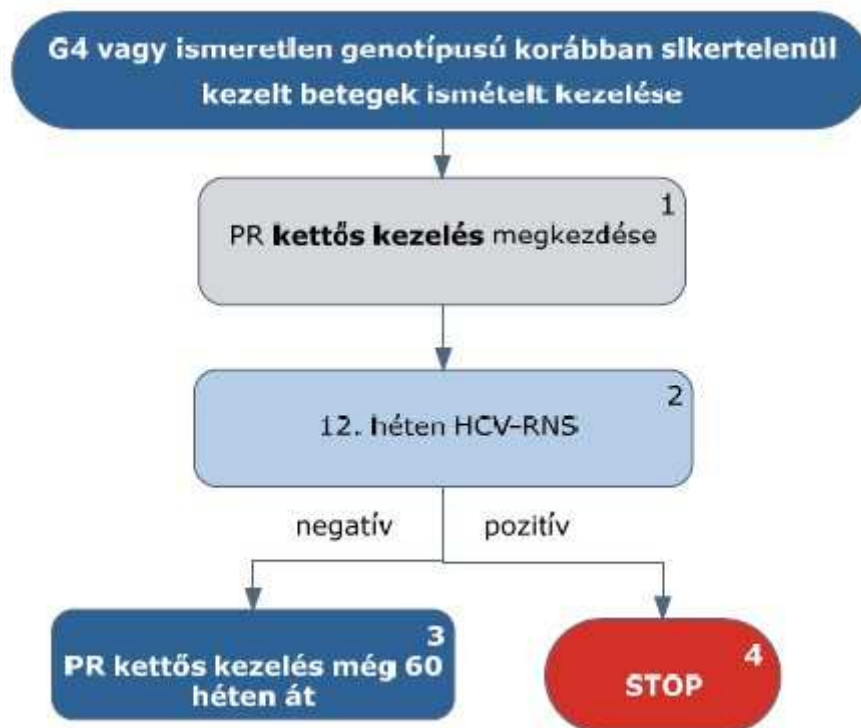


5.3.17. Az algoritmus részletezése

A HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú, PR kettős kezelésben még nem részesült betegek kezelése függetlenül a kiinduló vírusszámtól PR kettős kezeléssel történik. A kettős kezelés megkezdése esetükben is a Prioritási index alapján kialakult várólista sorrend szerint történik.

- 5.3.17.1. A HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú, kettős kezelésben még nem részesült betegek esetében kiinduló vírusszámtól függetlenül PR kettős kezelés kezdhető.
- 5.3.17.2. A kezelés 4. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges.
- 5.3.17.3. Amennyiben alacsony kiinduló vírusszám (? 400.000 IU/ml) esetén a HCV PCR 4 hét kezelés után nem mutat ki vírust (negatív), a kettős kezelés tovább folytatható még 20 héten át (a terápia hossza összesen 24 hét).
- 5.3.17.4. Amennyiben a HCV PCR 4 hét kezelés után pozitív, a kettős kezelés tovább folytatható 8 héten át.
- 5.3.17.5. A kezelés 12. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV PCR 12 hét kezelés után negatív, a kettős kezelés tovább folytatható még 36 héten át (a terápia hossza összesen 48 hét).

- 5.3.17.6. Amennyiben a HCV-RNS szint 12 hét kezelést követően több, mint 2 log₁₀-al csökkent, a kettős kezelés tovább folytatható még 12 héten át.
- 5.3.17.7. Amennyiben a HCV-RNS szint 12 hét kezelés után 2 log₁₀-al vagy annál kevesebbel csökkent, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó.
- 5.3.17.8. A 12 hetes kezelést követően több, mint 2 log₁₀ víruscsökkenést mutató betegeknél a terápia 24. hetében ismételt PCR-RNS vizsgálat elvégzése indokolt.
- 5.3.17.9. Amennyiben a HCV PCR 24 hét kezelés után negatív, a kettős kezelés tovább folytatható még 48 héten át (a terápia hossza összesen 72 hét).
- 5.3.17.10. Amennyiben a HCV PCR 24 hét kezelés után pozitív, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó.
- 5.3.18. A HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú, korábban sikertelenül kezelt betegek ismételt kezelése



- 5.3.19. Az algoritmus részletezése

A HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú, korábban sikertelenül kezelt betegek ismételt kezelése PR kettős kezeléssel történik. A kettős kezelés megkezdése esetükben is a Prioritási Index alapján kialakult várólista sorrend szerint történik.

- 5.3.19.1. A HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú, korábban sikertelenül kezelt betegek esetében kiinduló vírusszámtól függetlenül PR kettős kezelés kezdhető.
- 5.3.19.2. A kezelés 12. hetében HCV-RNS vizsgálat szükséges.
- 5.3.19.3. Amennyiben a HCV-RNS szint 12 hét kezelést követően negatív, a kettős kezelés tovább folytatható még 60 héten át.
- 5.3.19.4. Amennyiben a HCV-RNS szint 12 hét kezelést követően pozitív, a STOP-szabály alapján a kezelés megszakítandó. A terápia hossza a kiinduló vírusszinttől függetlenül 72 hét.

6. Speciális esetek

- 6.1. Fenntartó természetes interferon kezelés (STOP-szabály miatt kiesett betegek, extrahepatikus manifesztációk és igazoltan IFN alfa-2 ellenes neutralizáló antitestek miatt nem reagáló vagy relabáló beteg).
 - 6.1.1. Az IFN/PegIFN±RBV±PI terápiából STOP-szabály miatt kiesett betegek liofilizált természetes human leukocita IFN-nal kezelhetők, az eredetileg tervezett időtartamig.
 - 6.1.2. A kezelés a biokémiai remisszió fenntartása érdekében – engedélyezést követően – egy éven túl is folytatható, illetve biokémiai relapszus esetén ismételhető.
 - 6.1.3. Extrahepatikus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemiás vasculitis) esetén egy évig akkor is végezhető természetes IFN kezelés, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható. Indokolt esetben a kezelés egy év után meghosszabbítható.
 - 6.1.4. Igazoltan IFN alfa-2 ellenes neutralizáló antitestek miatt nem reagáló vagy relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN±RBV-nel teljes dózisú és időtartamú ismételt kezelés végezhető.
 - 6.1.5. A PI kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.
- 6.2. Vesebetegek
 - 6.2.1. PR kettős kezelés esetén a kezelési mód megválasztása a szérum kreatinin szinttől és/vagy a kreatinin clearance-től függ.
 - 6.2.2. PegIFN alfa-2a + RBV (Copegus) kombinált kezelés – megfelelő monitorozás mellett, dóziscsökkentéssel – beszűkült vesefunkciók esetén is végezhető.
 - 6.2.3. PegIFN alfa-2b + RBV (Rebetol) 200 µmol/l feletti kreatinin és/vagy 50 ml/perc alatti kreatinin clearance esetén ellenjavallt.

- 6.2.4. PegIFN alfa-2b monoterápia végezhető beszűkült vesefunkció esetén (15–50 ml/perc kreatinin clearance) az alkalmazási előiratban rögzített dóziscsökkentéssel.
- 6.2.5. Haemodialysált betegek kombinált antivirális kezelése csak akkor indokolt, ha a beteg vesetranszplantációra is esélyes.
- 6.2.6. Haemodialysált betegek esetén PegIFN alfa-2a javasolt, 135 µg/hét dózisban. Nagy körültekintéssel, naponta vagy másnaponta 200 mg RBV (Copegus) adható.
- 6.2.7. A kezelés időtartamát a nem vesebetegekre vonatkozó szabályok határozzák meg.
- 6.3. Extrahepatikus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemia)
 - 6.3.1. Amennyiben májérintettség bizonyítható, akkor a kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak. A PR kettős kezelés eredménytelensége esetén PRP hármas kezelés végezhető.
 - 6.3.2. Ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható, IFN kezelés végezhető.
 - 6.3.3. A tünetekkel járó cryoglobulinaemia kezelése általában hosszabb időtartamot vesz igénybe, emiatt az IFN monoterápia hosszabbítható.
- 6.4. Ribavirin ellenjavallata esetén
 - 6.4.1. A fenti dóziséű PegIFN vagy – ha az nem végezhető – StdIFN monoterápia végezhető. RBV nélküli IFN/PegIFN terápia kombinálása PI kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.
- 6.5. Thrombopenia vagy leukopenia
 - 6.5.1. Standard interferon (StdIFN) kezelés kifejezett thrombopenia vagy leukopenia hajlam esetén végezhető, de ilyenkor is mérlegelendő csökkentett dóziséű PegIFN±RBV terápia végzése. A StdIFN dózisa: heti 3×3-6 ME, mely – ha nem ellenjavallt – a fenti dóziséű RBV-nel kombinálandó. A PI kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.
- 6.6. Akut C hepatitis
 - 6.6.1. A 8–12. héten a HCV-RNS vizsgálat pozitivitása esetén 24 hetes PegIFN monoterápia javasolt.
- 6.7. Gyermekek
 - 6.7.1. Három éves kor felett indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes PR kettős kezelés javasolható. Dozírozás

az alkalmazási előirat szerint. 18 éves kor alatt PI alkalmazása tapasztalat hiányában nem megengedett.

6.8. HIV és HCV koinfekció

- 6.8.1. Minden genotípus esetén a HIV coinfectio nélküli kezelési stratégiával, de a cirrhotikusokhoz hasonlóan minden esetben 48 hétig kezelendő (azaz HCV G1, korábban sikertelenül kezelt betegek kezelésében a proteáz gátlókat hasonlóan kell alkalmazni, mint HCV monoinfekció esetén).
- 6.8.2. Aktív retrovirális kezelés, illetve $< 200/\mu\text{l}$ CD4 sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsav acidosis, illetve a cytopenia lehetősége miatt.
- 6.8.3. A gyógyszerkölsönhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.

6.9. Májtranszplantáltak

- 6.9.1. Májtranszplantált betegeknél kialakuló új HCV fertőzés (vagy rekurrencia) a rejekció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézmény irányítása mellett.
- 6.9.2. Proteáz-gátlók alkalmazásával egyelőre kevés tapasztalattal rendelkezünk, de alkalmazásuk megfelelő elővigyázatossággal, szoros immunszuppresszív gyógyszer szint monitorozás mellett nem kontraindikált.

6.10. Pozitív addiktológiai anamnézisű beteg

- 6.10.1. Az IFN kezelés megkezdése előtt a manifeszt pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges.
- 6.10.2. Ha kábítószer használatára pozitív az anamnézis, akkor a kombinált antivirális kezelés 3 hónapos – legalább két negatív drogtesztel igazolt – absztinencia után kezdhető meg. Az addiktológus által rendelt fenntartó suboxone vagy methadon kezelés nem minősül kontraindikációnak.

7. A finanszírozási ellenőrzés alapját képező ellenőrzési sarokpontok

- 7.1. Az interferon terápia előtt a szükséges diagnosztikai kritériumok teljesültek-e?
- 7.2. A betegek beválogatása az Interferon Terápiás Bizottság engedélye alapján és a Prioritási Indexnek megfelelően történt-e?
- 7.3. Történt-e a májbiopszia, transiens elastographia vagy más validált nem-invazív módszer a fibrosis stádiumának meghatározására normál GPT esetén?
- 7.4. A kezelés előtt minden betegnél történt-e PCR vizsgálat?

- 7.5. A gyógyszeres terápia hossza a beteg labor eredményei alapján alátámasztott és dokumentált?
- 7.5.1. Az algoritmus szerinti időpontokban a szükséges vírusvizsgálat megtörtént-e?
- 7.5.2. A kezelés hossza ennek megfelelő volt-e?
- 7.6. A terápia befejezését követően legalább 24 héttel PCR vizsgálat történt-e?
8. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok
- 8.1. A területre fordított közkiadások alakulása
- 8.2. A finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya
9. A finanszírozás szempontjából lényeges kódok
- 9.1. Releváns BNO kódok

	BNO	BNO megnevezés
	B1820	Idült vírusos C-típusú hepatitis

9.2. OENO kódok

	OENO	OENO megnevezés
	11041	Vizsgálat
	88460	Vérvétel
	99910	Kiegészítő pont veszélyeztető beteg ellátásáért
	28014	Vérkép automatával IV.
	24600	Aszpartát-amino-transzferáz (ASAT, GOT) meghatározása
	24610	Alanin-amino-transzferáz (ALAT, SGPT) meghatározása
	24640	Gamma-glutamil-transzferáz meghatározása
	24720	Alkalikus foszfatáz meghatározása
	24741	Pseudo-kolineszteráz meghatározása
	21020	Összfehérje meghatározása szérumban
	21040	Albumin meghatározása szérumban, festékkötő módszerrel
	21310	Glükóz meghatározása
	21420	Összkoleszterin meghatározása
	21411	Trigliceridek meghatározása
	21150	Összes bilirubin meghatározása szérumban

21151	Konjugált bilirubin meghatározása szérumban
28620	Prothrombin meghatározása
21120	Karbamid meghatározása szérumban
21140	Kreatin meghatározása
2627T	Hepatitis C vírus AT kimutatása
2639A	HBsAg AG kimutatása
26261	HIV AT kimutatása
24060	TSH meghatározása (Thyreoidea-Stimuláló Hormon)
25567	Hepatitis C vírus kvantitatív meghatározása, molekuláris biológiai módszerrel
25566	Hepatitis C vírus kvalitatív meghatározása, molekuláris biológiai módszerrel
25569	HCV genotípus meghatározása molekuláris diagnosztikai módszerrel
25572	Hepatitis B vírus gyógyszer-rezisztens mutánsainak meghatározása PCR alapú módszerrel
29000	Szövettani vizsgálat a szokásos feldolgozási módszerrel
36130	Hasi (áttekintő, komplex) UH vizsgálat
3613D	Tranziens elasztográfia
81581	UH vezérelt májbiopsia
81580	Aspiratio hepatis
92231	Immunmoduláció
91311	Krónikus beteg dietetikai alapoktatása (gastroenterológiai, nephrológiai, onkológiai vagy 2. típusú diabeteses betegnél)

9.3. HBCS kódok

HBCS	HBCS megnevezés
351B	Májbetegségek, kivéve rosszindulatú daganatok, cirrhosis
9422	Kiegészítő HBCs transzplantátummal élő személy ellátására
3480	Májcirrhosis

9.4. ATC kódok

ATC	ATC megnevezés
L03AB04	interferon alfa-2a
L03AB01	interferon alfa természetes
L03AB05	interferon alfa-2b
L03AB11	peg-Interferon alfa-2a
L03AB10	peg-Interferon alfa-2b
J05AB04	ribavirin

J05AE11	telaprevir
J05AE12	boceprevir

10. Rövidítések

ALT	Alanin aminotranszferáz
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
BNO	Betegségek nemzetközi osztályozása
CHC	Krónikus hepatitis C
GPT	Glutamát-piruvát transzamináz
HBCS	Homogén betegségcsoport
HCC	HepatoCelluláris Carcinoma
HCV	Hepatitis C vírus
OENO	Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása
PCR	Polymerase Chain Reaction
PegIFN	Pegilált interferon
PI	Proteáz inhibitor
PR	Pegilált interferon+ ribavirin
RVR	Rapid vírusválasz
eRVR	Extended rapid viral response (kiterjesztett rapid vírus válasz)
RBV	Ribavirin
StdIFN	Hagyományos interferon
SVR	Sustained virologic response (tartós virológiai válasz)”

¹ A rendelet a 2010: CXXX. törvény 12. § (3) bekezdése alapján hatályát veszítette 2013. május 2. napjával.